

На правах рукописи

Власкина Анна Валентиновна

**Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе
динитрохлорбензойных кислот**

02.00.03

Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2004 год

Работа выполнена в Российском химико-технологическом университете
им. Д. И. Менделеева

Научный руководитель д.х.н., профессор **Перевалов В. П.**

Официальные оппоненты: д.х.н., профессор **Смушкевич Ю. И.**
к.х.н., доцент **Станкевич Г. С.**

Ведущая организация: Ивановский химико-технологический университет.

Защита состоится _____ 2004 г. в _____ -00 на заседании диссертационного
совета Д 212.204.04 в РХТУ им. Д. И. Менделеева (125047 Москва, Миусская пл., д.
9) в _____ аудитории.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-информационном центре РХТУ
имени Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан _____ мая 2004 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 212.204.04

Кухаренко А. В.

Общая характеристика работы.

Актуальность темы. Синтез соединений, содержащих бензимидазольный или хиноксалиноновый фрагменты и обладающих разнообразной биологической активностью, осуществляется исходя из замещенных о-фенилендиамина (о-ФДА). В ряду бензимидазолов имеются и эффективные люминофоры, например, 2-(2-гидроксифенил)бензимидазол - люминофор синеватофиолетовый 452 ТР. Поэтому перспективной для поиска соединений с практически полезными свойствами является разработка методов синтеза аминобензимидазол- и нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинонкарбоновых кислот, на основе которых могут быть получены различные производные. Такая задача может быть решена с использованием доступных и реакционноспособных 2- и 4-хлор-3,5-динитробензойных кислот, что наряду с изучением спектрально-люминесцентных свойств замещенных аминобензимидазолкарбоновых кислот определяет актуальность данной работы.

Целью работы является синтез аминобензимидазол- и нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинонкарбоновых кислот и их производных на основе 2- и 4-хлор-3,5-динитробензойных кислот и изучение спектрально-люминесцентных свойств замещенных аминобензимидазолкарбоновых кислот.

Научная новизна. Разработан метод селективного восстановления нитрогруппы в 2- и 4-алкиламино-3,5-динитробензойных кислотах сероводородом в присутствии триэтиламина, позволяющий с хорошим выходом получить замещенные о-ФДА, являющиеся ключевыми соединениями в синтезе бензимидазолкарбоновых кислот.

Впервые показано, что образование 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинонового цикла при восстановлении М-(о-нитрофенил)-а-аминокислот хлористым оловом сопровождается вступлением хлора в о-положение к фрагменту NHC(O) гетероцикла.

Впервые установлено, что при действии хлористого олова на эфиры 4- $\text{RCH}_2\text{NH-3,5-}$ динитробензойных кислот наряду с восстановлением происходит замыкание бензимидазольного цикла, приводящее к эфирам 7-амино-6-хлор-2-11-бензимидазол-5-карбоновых кислот.

Показано, что длинноволновое поглощение в электронном спектре замещенных нитро- и аминобензимидазолкарбоновых кислот обусловлено переносом заряда с участием гетероцикла и нитро- или аминогруппы ($\text{ПЗ}_\text{К}^{\text{NO}_2}$ или $\text{ПЗ}_{\text{NH}_2}^{\text{K}}$), а его характер определяется наличием заместителя у N(1) атома азота и природой заместителя в положении 2 бензимидазола.

Установлено эффективное взаимодействие группы NH_2 и гетероцикла в молекулах 5-аминобензимидазол-7-карбоновых кислот, приводящее к **интенсивной люминесценции этих соединений**. На основании величины стоксова сдвига для **замещенных 5-аминобензими-**

С. П. Шевченко
03.04.2014 г. 473

дазол-7-карбоновых кислот установлена конкуренция карбоксильной и гидроксильной группы 2-гидроксифенильного заместителя в положении 2 при переносе протона на N(3) атом азота гетероцикла.

Практическая значимость. Разработана схема синтеза замещенных 5-аминобензимидазол-7-карбоновых кислот, 7-аминобензимидазол-5-карбоновых кислот, их N-ацильных и N-сульфонильных производных, являющихся ценными интермедиатами в синтезе потенциально биологически активных соединений. Получены замещенные 5-аминобензимидазол-7-карбоновых кислот, обладающие интенсивной люминесценцией. Разработан метод селективного восстановления нитрогруппы в 2- и 4-алкиламино-3,5-динитробензойных кислотах. Предложен удобный способ синтеза замещенных 2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинкарбоновых кислот.

Апробация работы. Результаты работы представлены на Московской конференции молодых ученых (Москва, ноябрь, 2002) и на конференции High-throughput organic synthesis, (San Diego, California, февраль, 2000).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликованы 4 печатные работы.

Структура и объем работы. Диссертационная работы изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложения. Содержит 53 таблицы, 11 рисунков, 9 схем, список цитируемой литературы включает 198 наименований.

Содержание работы.

Во *введении* обоснована актуальность темы и сформулирована цель работы.

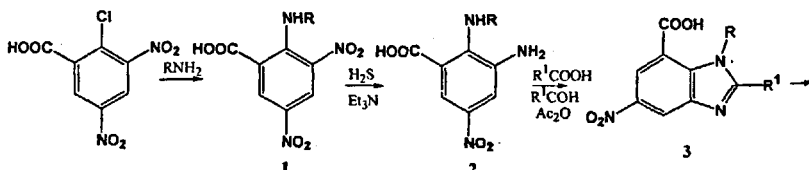
Литературный обзор посвящен селективному восстановлению нитрогруппы в динитроаренах, использованию отдельных групп восстановителей и региоселективности реакции.

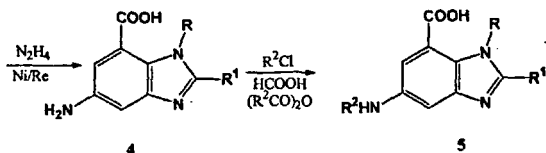
Обсуждение результатов.

1. Синтез бензимидазолкарбоновых кислот.

На основе доступных 2- и 4-галоген-3,5-динитробензойных кислот разработана схема синтеза замещенных бензимидазолкарбоновых кислот, содержание основных стадий которой представлено ниже (схемы 1,2):

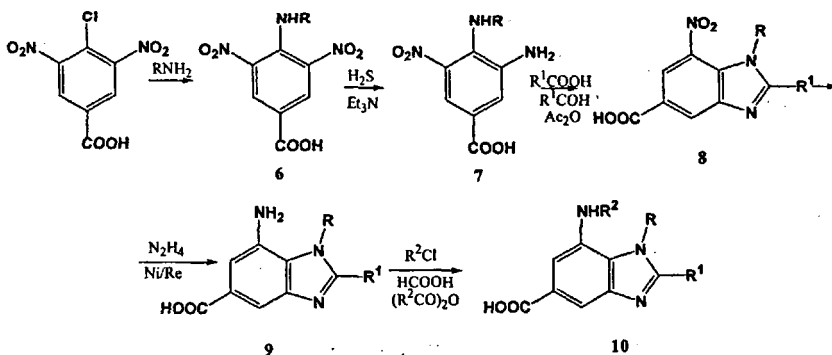
Схема 1.





3, 4: R, R¹ цикло-C₃H₉, H (а), (CH₂)₂OMe, H (б), (CH₂)₂Ph, H (в), CH₂C₆H₄F-4, H (г), Me, цикло-C₄H₇ (д), Me, *i*-Bu (е), Me, CH₂OMe (ж), Me, цикло-C₄H₇O-2 (з), (CH₂)₃OMe, Et (и), CH₂C₅H₄N-3, Et (к), CH₂Ph, Me (л), Et, Me (м), Me, C₆H₄OMe-2 (н), Me, Ph (о), Me, CH₂Ph (п), Me, C₅H₄N-4 (р), Et, C₆H₄F-2 (с), Et, C₆H₄OMe-3 (т), Et, C₅H₄N-3 (у), (CH₂)₃OMe, C₅H₄N-2 (ф).

Схема 2.



8, 9: R, R¹ Me, H (а), Me, Et (б), Me, цикло-C₄H₇ (в), CH₂C₆H₄F-4, H (г), (CH₂)₂Ph, H (д), Et, Et (е), Bu, H (ж), (CH₂)₃NMe₂, H (з), (CH₂)₂C₅H₄N-2, H (и), (CH₂)₂OMe, H (к), Et, C₆H₄F-2 (л), Me, Ph (м), Me, C₅H₄N-4 (н), Me, C₅H₄N-3 (о), Me, C₆H₄OMe-2 (п).

Примечание. Соединения 4 и, и, п были проацилированы HCOOH; 4 п – (EtCO)₂O; 4 к, л, с, т, ф и 9 г, и, л, п – Ac₂O; 4 а – PhCOCl; 4 б – цикло-C₆H₁₁COCl; 4 в-д, р, у и 9 д, м, с – MeOCH₂COCl; 4 ж – PhCH₂COCl; 4 з – цикло-C₅H₉CH₂COCl; 4 л – *i*-PrCOCl; 9 б – 2-MeOC₆H₄COCl; 9 к – 3-C₅H₄NCOCl; 9 н – цикло-C₄H₇COCl; 9 м – MeO(CH₂)₂COCl; 9 в – 2-цикло-C₄H₇OCOCl; 4 в, л – MeSO₂Cl; 4 е – Me₂NSO₂Cl; 4 м – PhSO₂Cl; 4 о – EtSO₂Cl; 9 а – тиофен-2-сульфонилхлоридом.

1.1 Нуклеофильное замещение хлора и селективное восстановление нитрогруппы.

В 2- и 4-хлор-3,5-динитробензойных кислотах атом хлора легко подвергается нуклеофильному замещению при взаимодействии с первичными аминами. С использованием алкиламинов различного строения синтезированы 2- и 4-алкиламино-3,5-динитробензойные кислоты (1 и 6), селективное восстановление которых проведено при 50-60°C в смеси воды и

Et_3N (3,0-3,5 моля на 1,0 моль динитросоединения) H_2S (не менее 4,0 моль на 1,0 моль динитросоединения).

Этот метод позволил синтезировать с выходом 49-83% 2- и 4-алкиламино-3-амино-5-нитробензойные кислоты (2 и 7), свободные от примесей. Время реакции при одинаковой скорости подачи H_2S определялось только количеством динитросоединения 1 и 6 и составило от 0,5 ч (для 10-12 г) до 2-3 ч (для 50-60 г).

1.2 Синтез замещенных бензимидазолкарбоновых кислот.

Для замыкания бензимидазольного цикла в зависимости от характера заместителя в положении 2 проведено взаимодействие соответствующего о-ФДА с а) R^1COOH , б) Ac_2O , в) RCHO с последующим окислением основания Шиффа.

а) Циклизация осуществлялась кипячением соединений 2 и 7 в избытке алифатической R^1COOH ациклического, карбо- или гетероциклического ряда в присутствии H_2SO_4 в течение 0,5-2,0 ч (взаимодействие с HCOOH проходит за 5-15 мин без H_2SO_4), выход 1- R -2- R^1 -5-нитробензимидазол-7- и -7-нитробензимидазол-5-карбоновых кислот (3 а-к) и (8 а-к) составил 67-99%.

б) Синтез 1- R -2-метил-5-нитробензимидазол-7-карбоновых кислот (3 л, м) проводился кипячением соединений 2 с Ac_2O в ледяной AcOH в присутствии AcONa . Выход продукта реакции составил 59-81%.

в) Замещенные бензимидазола с ароматическим, гетероциклическим и бензильным радикалом в положении 2 синтезированы окислением PhNO_2 оснований Шиффа, полученных из замещенных о-ФДА 2, 7 и R^1CHO . Выход 1- R -2- R^1 -5-нитробензимидазол-7- и -7-нитробензимидазол-5-карбоновых кислот (3 н-ф) и (8 л-п) составил 35-88%.

1.3 Получение и ацилирование аминобензимидазолкарбоновых кислот.

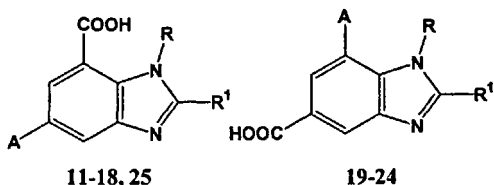
Замещенные нитробензимидазолкарбоновые кислоты 3 и 8 восстановлены действием $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ на Ni/Re в EtOH . Большинство полученных 1- R -2- R^1 -5-аминобензимидазол-7- и -7-аминобензимидазол-5-карбоновых кислот (4) и (9) выделено с выходом до 85% посредством изменения показателя pH их водных растворов. Из аминосоединений 4 и 9 синтезированы карбамоил- или сульфамойлбензимидазолкарбоновые кислоты.

N-Формилирование 1- R -2- R^1 -5-аминобензимидазол-7-карбоновых кислот 4 проводилось кипячением в избытке HCOOH , выход 1- R -2- R^1 -5-формиламинобензимидазол-7-карбоновых кислот (5 а-в) составил 31-52%.

Ацетильные производные (5 д-и) и (10 а-г) были получены с выходом 28-70% кипячением соответствующих аминосоединений с Ac_2O в ледяной AcOH в присутствии AcONa . 2-Бензил-1-метил-5-пропиониламинобензимидазол-7-карбоновая кислота (5 г) синтезирована с выходом 41% кипячением аминосоединения 4 п и $(\text{EtCO})_2\text{O}$ в EtCOOH .

Ацилирование аминосоединений хлорангидридами карбоновых кислот осуществлялось в среде Р_у, а сульфонилхлоридами - в водном растворе Na₂CO₃. Соединения 9, вероятно, в силу стерических затруднений вступают в реакцию гораздо труднее, чем изомеры 4, они взаимодействуют с хлорангидридами только при 50-60°C, а с сульфонилхлоридами - не в растворе Na₂CO₃, а в среде Р_у. Выход 1-R-2-R¹-5-ациламинобензимидазол-7- и -7-ациламинобензимидазол-5-карбоновых кислот (6 к-у) и (10 д-м) составил до 90%, 1-R-2-R¹-5-сульфамоиламинобензимидазол-7-карбоновых кислот (5 ф-ш), - до 70%, а 7-(тиофен-2-ил)сульфамоил-1-метилбензимидазол-5-карбоновой кислоты (10 н)-только 22 %.

Для изучения спектрально-люминесцентных характеристик с использованием представленной схемы получены соединения 11-25:



A=NO₂ (11-14, 19-21), A=NH₂ (15-18, 22-24), A=NHAc (25), R, R¹: H, Me (11, 15, 19, 22), H, Ph (12, 16, 20, 23, 25); Et, Ph (13, 17); H, C₆H₄OH-2 (14, 18); CH₂Ph, Me (21, 24).

2. Синтез замещенных оксо- и диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинкарбоновых кислот.

Для синтеза замещенных оксо- и диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинкарбоновых кислот были осуществлены следующие превращения (схемы 3,4):

Схема 3.

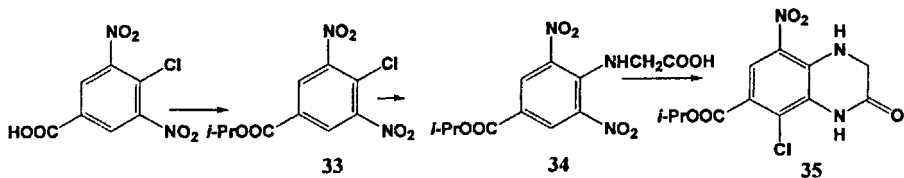
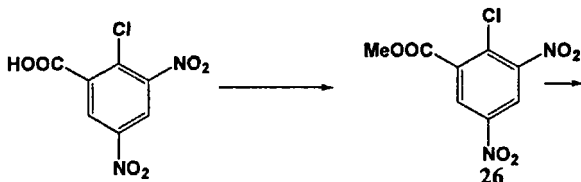
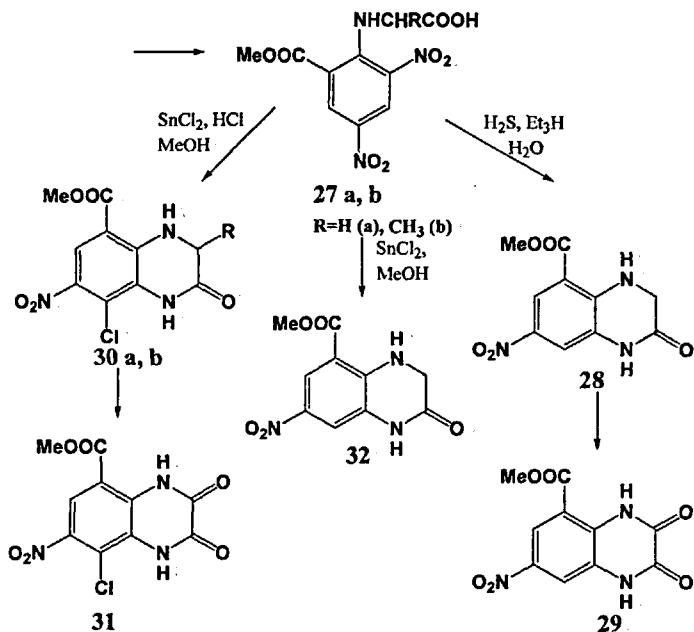


Схема 4.





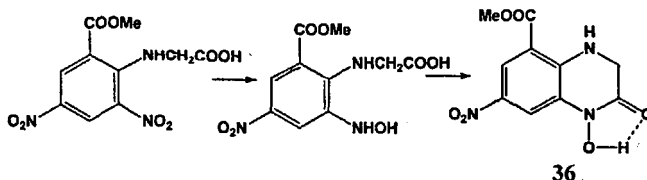
После замещения хлора в МЭ 2-хлор-3,5-динитробензойной кислоты (26) на остаток глицина, полученный N-(6-метоксикарбонил-2,4-динитрофенил)глицин (27 а) подвергался восстановительной циклизации. При этом установлено, что строение продукта зависит от условий реакции.

Восстановление соединения 27 а H_2S в присутствии Et_3N приводит к МЭ 7-нитро-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-карбоновой кислоты (28). При проведении реакции в MeOH , насыщенном HCl , и медленном прибавлении SnCl_2 с выходом 60 % образуется МЭ 7-нитро-2-оксо-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-карбоновой кислоты (30 а), строение которого подтверждено данными масс-спектра и спектра ЯМР ^1H . Вступление хлора в положение 8 связано, вероятно, со стерическими препятствиями, создаваемыми группами NO_2 и COOMe для вступления хлора в положение 6 и подтверждено сравнением двумерных корреляционных спектров NOESY соединений 30 а и 28. В спектре хлорзамещенного 30 а отсутствует сигнал взаимодействия протона фрагмента NHC(O) с ароматическим протоном Н-8, наблюдаемый в спектре соединения 28.

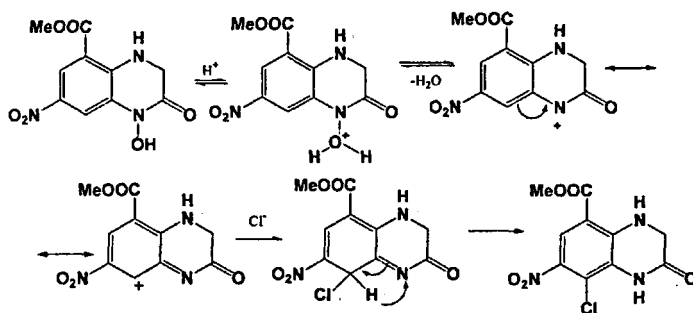
Восстановление M-(6-метоксикарбонил-2,4-динитрофенил)аланина (27 б) и N-(4-изопропилокси-2,6-динитрофенил)глицина (34) в тех же условиях привело к хлорсодержащим соединениям (30 Б) и (35), строение которых подтверждено данными спектров NOESY и масс-спектрометрии.

Для решения вопроса о связи вступления хлора с циклизацией проведено восстановление МЭ 2-циклопентиламино- и 2-фениламино-3,5-динитробензойных кислот. В обоих случаях получены смеси, состоящие по данным хроматомасс-спектрометрии из соответствующих 2-RNH-3-амино-5-нитробензойных кислот и их 4-хлорзамещенных (29% и 16 %).

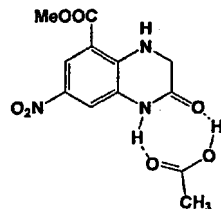
Таким образом, при восстановительной циклизации количество хлорзамещенного значительно больше, чем при обычном восстановлении, что обусловлено, вероятно, промежуточным образованием гидроксамовой кислоты (36), стабильной в растворе за счет ВМВС.



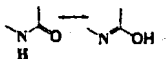
При восстановлении нитросоединений SnCl_2 окисляется до SnCl_4 , которое может образовывать с HCl сильную кислоту (H_2SnCl_6), протонирующую соединение 36. В результате получается хлорзамещенное соединение 30 а:



При добавлении SnCl_2 одной порцией к соединению 27 а в MeOH без HCl получена смесь соединений 28 и 30 а, из которой перекристаллизацией из ледяной AcOH выделен новый продукт (32), отличающийся от соединения 28 по температуре плавления и показателю R_f , но имеющий по данным масс-спектрометрии такую же молекулярную массу и фрагментацию. Сигналы протонов групп NHC(O) , CH_2 и ароматического протона Н-8 в спектре соединения 32 сдвинуты в слабое поле относительно аналогичных сигналов для соединения 28. В спектре соединения 32 идентифицирован также сигнал, соответствующий протонам AcOH , наличие которой подтверждено и данными хроматомасс-спектра (пик на хроматограмме с $M^+ 60$) и ИК спектра ($\nu_{\text{C=O}} 1684 \text{ см}^{-1}$). Таким образом, соединение 32 существует в виде кристаллосольвата соединения 28 с AcOH (1:1).



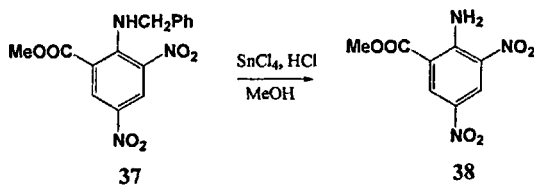
Для соединений **28-32** и **35** потенциально возможна лактим-лактамина таутомерия:



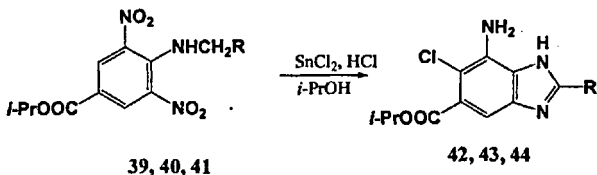
Данные ИК спектров и спектров NOESY, свидетельствуют в пользу лактамного строения. В ИК спектрах присутствует полоса валентных колебаний связей C=O сложноэфирной группы (1700 см^{-1}) и лактама (1656 см^{-1}). В спектрах NOESY соединений **28**, **29**, **32** наблюдается сигнал взаимодействия протона группы NHC(O) и ароматического протона H-8, в спектрах соединений **30**, **31** и **35** отсутствуют сигналы взаимодействия протонов групп OH и CH₂ (для **30 а**, **31** и **35**) и OH и CH и CH₃ (для **30 б**), которые имели бы место в случае их лактимного строения.

3. Восстановление эфиров 2-бензиламино- и 4-алкиламино-3,5-динитробензойных кислот.

При восстановлении МЭ 2-бензиламино-3,5-динитробензойной кислоты (**37**) SnCl₂ в MeOH, насыщенном HCl, мы не получили эфир 3-амино-2-бензиламино-5-нитробензойной кислоты и его хлорзамещенное, а выделили смесь, в составе которой по данным ТСХ присутствовал МЭ 2-амино-3,5-динитробензойной кислоты (**38**). Отщепление бензильной группы происходит, очевидно, под действием H₂SnCl₆ (аналогично снятию бензильной защиты в пептидном синтезе в кислой среде), что доказано образованием соединения **38** при обработке соединения **37** SnCl₄ в MeOH, насыщенном HCl.

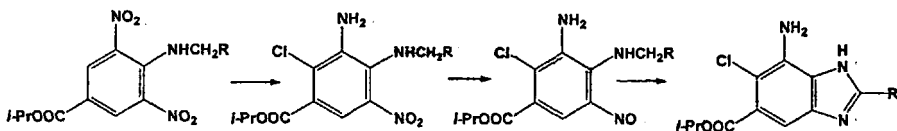


Иначе ведет себя в процессе восстановления SnCl₂ (спирт + HCl) эфир 4-бензиламино-3,5-динитробензойной кислоты (**39**) и эфиры ряда 4-алкиламино-3,5-динитробензойных кислот (**40**, **41**). В реакциях с их участием были получены эфиры соответствующих хлорзамещенных 7-аминобензимидазолов (**42-44**):

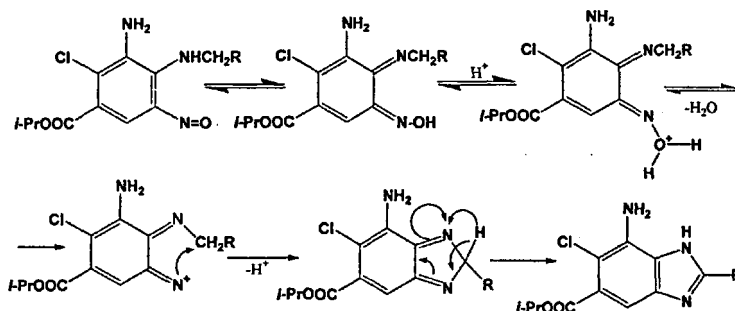


R=Ph (**39**, **42**), CH₂Ph (**40**, **43**), Pr (**41**, **44**)

Поскольку в тех же условиях из соединения 37 бензимидазол не получается, мы полагаем, что сначала в соединениях 39-41 происходит восстановление одной NO_2 -группы, сопровождающееся вступлением в молекулу хлора. Далее образуется о-нитрозо-N-алкиламиносоединение, которое быстрее подвергается внутримолекулярной циклизации под действием H_2SnCl_6 , чем дальнейшему восстановлению.



Возможный механизм циклизации с учетом существования о-нитрозо-N-алкиламиносоединения в кислой среде в хиноидной форме представлен ниже:



Аналогичной циклизации на первой стадии восстановления динитросоединений 37, 39-41 препятствует, по-видимому, электроноакцепторный эффект второй NO_2 -группы, дестабилизирующей катионное переходное состояние и понижающей электронную плотность на атоме углерода $\alpha\text{-CH}_2$ группы.

4. Особенности электронных спектров синтезированных соединений.

Синтезированные соединения делятся на 4 группы:

- 2- и 4-NHR-3,5-динитробензойные кислоты и их эфиры 1,6,37,39-41,45,46;
- 2- и 4-NHR-3-амино-5-нитробензойные кислоты 2, 7;
- эфиры замещенных оксо- и диоксонитро-1,2,3,4-тетрагидроиндолкарбоновых кислот 28-32,35;
- 1-R-2-R¹-5-нитробензимидазол-7- и -7-нитробензимидазол-5-карбоновые кислоты 3, 8, 1-R-2-R¹-5-аминобензимидазол-7- и -7-аминобензимидазол-5-карбоновые кислоты 4, 9.

Для их идентификации использованы и ЭСП, интерпретация которых позволила установить связь спектральных характеристик со строением соединений.

Для соединений групп «а», «б» и «в» поглощение в длинноволновой области определяется электронным переходом с переносом заряда (ПЗ) с электронодонора на NO_2 -группу ($\text{ПЗ}_d^{\text{NO}_2}$). Положение и интенсивность длинноволновой полосы (ДП) зависит от числа, взаимного расположением группы NO_2 и электронодонора и особенностей его строения.

Характер ЭСП 2-и4-NHR-3,5-динитробензойных кислот определяет хромофорная система 2,4-динитроанилина и 2-нитроанилина соответственно. В присутствии NaOH группа PhNH- в эфирах 2- и 4-фениламино-3,5-динитробензойных кислот (45, 46) ионизируется, что проявляется в батохромном сдвиге ДП (ДА 59 и 133 нм).

В 2- и 4-NHR-3-амино-5-нитробензойных кислотах 2 и 7 существует возможность ПЗ с RNH- и NH_2 - на NO_2 -группу, но вследствие низкой вероятности перехода полоса $\text{ПЗ}_{\text{NH}_2}^{\text{NO}_2}$ не проявляется, а определяющим является ПЗ с NHR- на p-NO_2 - в 2-NHR-3-амино-5-нитробензойных кислотах и на o-NO_2 -группу в 4-NHR-3-амино-5-нитробензойных кислотах (рис. 1). При переходе от соединений 2 и 7 к эфирам 7-нитро-2-оксо-(8-хлор)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-карбоновых кислот 28, 30, 32 и 8-нитро-3-оксо-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоновой кислоты 35, соответственно, уменьшается сила электронодонора, в роли которого в соединениях группы «в» выступает фрагмент $\text{NHCH}_2\text{C(O)}$ гетероцикла, что проявляется в гипсохромном смещении ДП (рис. 1). Еще больший сдвиг, обусловленный снижением электронодонорных свойств группы NHC(O) по сравнению с фрагментом $\text{NHCH}_2\text{C(O)}$, наблюдается при переходе к диоксосоединениям 29 и 31 (рис. 1).

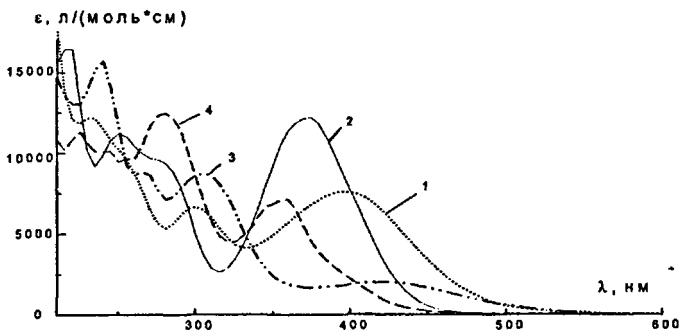
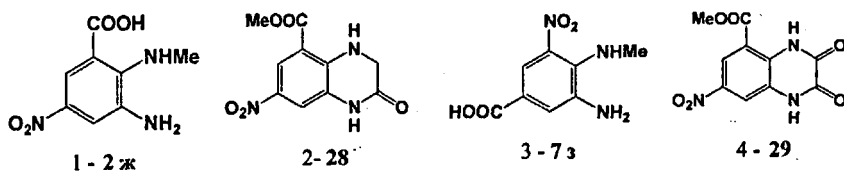
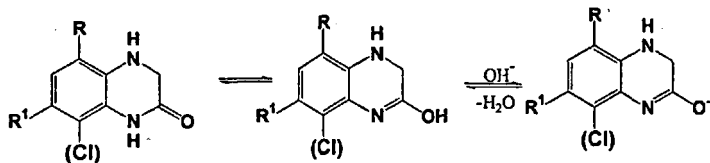


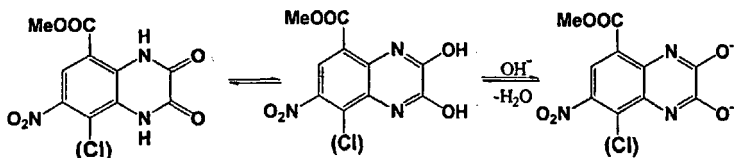
Рис. 1 ЭСП 2- и 4-алкиламино-3-амино-5-нитробензойных кислот и метиловых эфиров 7-нитро-2-оксо- и -2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-карбоновых кислот.



В присутствии NaOH оксо- и диоксонитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинкарбоновые кислоты 28-32 и 35 переходят в форму ионизированных гидрокситаутомеров:



$R=\text{COOMe}$, $R^1=\text{NO}_2$ (28, 30, 32); $R=\text{NO}_2$, $R^1=\text{COOPr-}i$ (35).

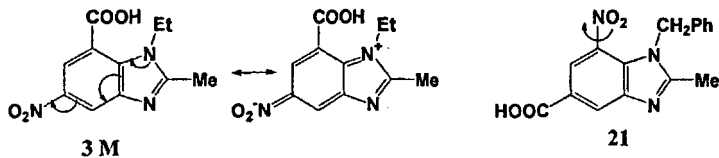


В этом случае ДП обусловлена ПЗ с O^- на NO_2 - группу, чем и объясняется ее батохромный сдвиг (ДА 10-50 нм).

Впервые проведен детальный анализ ЭСП нитро- и аминобензимидазолкарбоновых кислот.

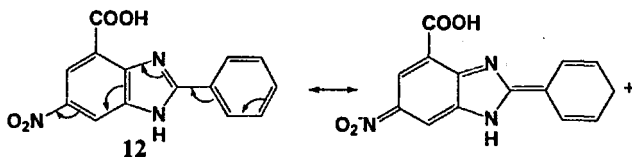
Введение NO_2 -группы в гетероцикл вызывает батохромное смещение ДП (ДА 40-60 нм) за счет вклада ПЗ $_{\text{K}}^{\text{NO}_2}$.

В ЭСП 2-метил-5-нитро-1-этилбензимидазол-7-карбоновой кислоты 3 м по сравнению с соответствующим неалкилированным соединением 11 происходит батохромный сдвиг ДП (ДА 6 нм), вызванный увеличением электронодонорности «пиррольного» N(1) азота, с которого осуществляется ПЗ на NO_2 -группу:

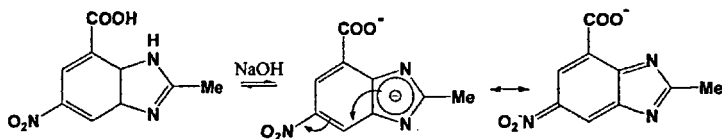


В спектре изомерной 1-алкил-2-метил-7-нитробензимидазол-5-карбоновой кислоты 21, напротив, происходит гипсохромный сдвиг ДП (АХ 6 нм), что связано с поворотом группы NO_2 , приводящим к снижению эффективности ПЗ $_{\text{K}}^{\text{NO}_2}$

При переходе от нитро-2-метил-1Н-бензимидазолов (11 и 19) к нитро-2-фенил-1Н-бензимидазолам (12 и 20) в ЭСП обоих изомеров наблюдается батохромное смещение ДП ($\Delta\lambda$ 26 и 24 нм), что вызвано участием радикала Ph в электронном переходе с ПЗ на NO_2 -группу через «пиридиновый» N(3) атом азота:



Для 1-N-алкилзамещенных ПЗ_К^{NO₂} возможен только с участием N(1) атома азота, и максимумы поглощения 2-метил- и 2-фенилзамещенных 3 м и 13 практически совпадают (λ_{\max} 315 нм и 317 нм). Для всех нитро-1Н-бензимидазолкарбоновых кислот характерным является батохромное смещение полосы ПЗ_К^{NO₂} в присутствии NaOH ($\Delta\lambda$ 40-60 нм), что обусловлено образованием гетероанионов:



ЭСП 1-R-2-R¹-5-аминобензимидазол-7- и -7-аминобензимидазол-5-карбоновых кислот 4 и 9 различаются очень существенно. Для 1-R-2-R¹-5-аминобензимидазол-7-карбоновых кислот 4 в области 260-370 нм характерно наличие полосы локального π - π^* -перехода и полосы ПЗ_{NH₂}^К (рис. 2), положение которой зависит от строения бензимидазольного фрагмента.

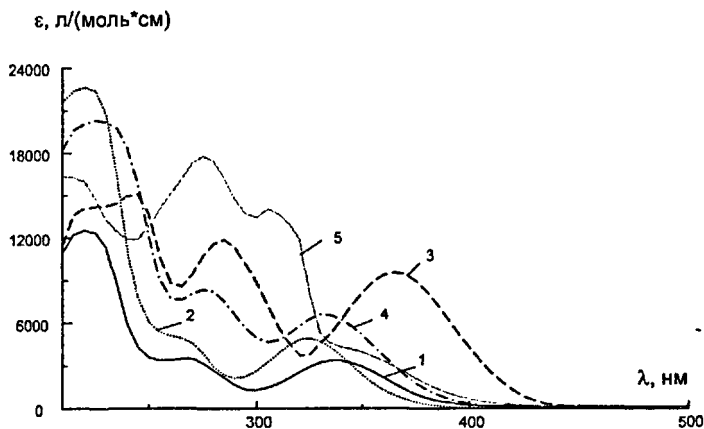
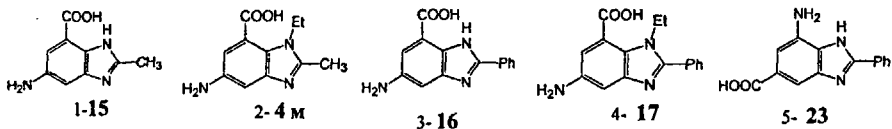
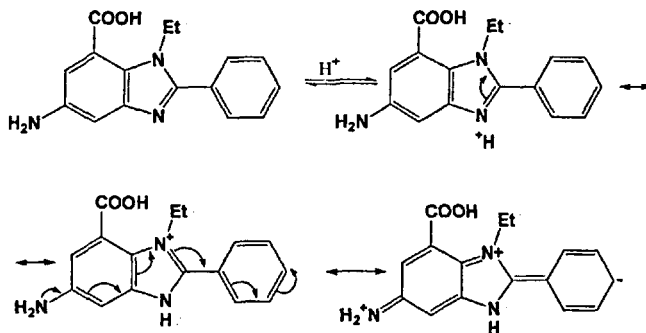


Рис. 2. ЭСП замещенных 5-аминобензимидазол-7-карбоновых кислот и 7-амино-2-фенилбензимидазол-5-карбоновой кислоты.



Так как $\text{ПЗ}_{\text{NH}_2}^{\text{K}}$ с участием заместителя в положении 2 осуществляется через N(3) атом азота, замена Me- на Ph-радикал в этом положении 1Н-бензимидазола приводит к батохромному смещению ДП ($\Delta\lambda$ 29 нм), что не наблюдается для 1-N-алкилированных соединений. В противоположность нитробензимидазолам введение алкила в положение 1 аминобензимидазолов вызывает гипсохромный сдвиг ДП в ЭСП (рис. 2).

Особенностью ЭСП 1-R-2-R¹-5-аминобензимидазол-7-карбоновых кислот в кислой среде является батохромный сдвиг ДП, вызванный протонированием N(3) атома азота, что облегчает $\text{ПЗ}_{\text{NH}_2}^{\text{K}}$. Наибольшее смещение ($\Delta\lambda$ 28 нм) наблюдается в спектре 5-амино-2-фенил-1-этилбензимидазол-7-карбоновой кислоты 17, что связано с включением л электронов радикала Ph в сопряженную систему молекулы:



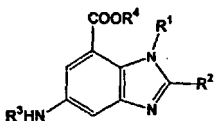
ЭСП 1-R-2-R¹-7-аминобензимидазол-5-карбоновых кислот 9 сильно отличаются от спектров изомеров 4,

Положение ДП в спектрах 1Н- и 1-алкилзамещенных 9 совпадает (λ_{max} 320 нм). Поскольку ДП в спектрах 5-аминоизомеров 4 смещена батохромно и гиперхромно по сравнению с аналогичной полосой в ЭСП соединений 9, а энергетическое различие между второй полосой (π - π^* -локальный переход) и $\text{ДП}_{\text{ПЗ}_{\text{NH}_2}^{\text{K}}}$ в спектрах этих соединений больше (ΔE 65-80 нм), чем в спектрах изомеров 9 (ΔE 40-50 нм) (рис. 2), взаимодействие группы NH_2 с гетероциклом в соединениях 4 значительно эффективнее.

Такие различия, характеризующие особенности перехода в фотовозбужденное состояние молекул 1-R-2-R¹-5-аминобензимидазол-7- и -7-аминобензимидазол-5-карбоновых кислот определяют их различную способность флуоресцировать в растворах, что характерно только для 5-аминоизомеров 4.

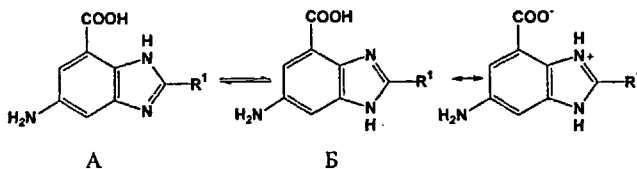
Большинство 1-R-2-R¹-5-аминобензимидазол-7-карбоновых кислот 4 обладают в растворе интенсивной люминесценцией в области 415-470 нм с квантовым выходом (ϕ) 0,5-0,8 (табл.).

Данные спектров люминесценции замещенных бензимидазолкарбоновых кислот.

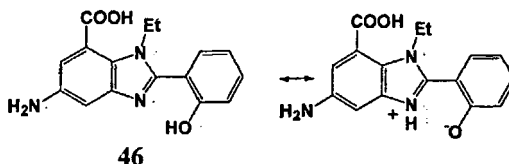
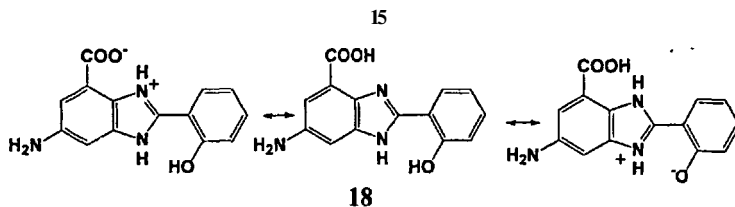


№ соед.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	λ_{max} НМ поглощения	λ_{max} НМ люминесценции	$\Delta\lambda$ нм	Φ
16	H	Ph	H	H	365	469	104	0.71
45	H	Ph	H	Me	363	462	99	0.79
25	H	Ph	C(O)Me	H	340	386	46	0.37
17	Et	Ph	H	H	339	466	127	0.60
15	H	Me	H	H	336	464	128	0.50
4 м	Et	Me	H	H	321	415	94	0.80
18	H	C ₆ H ₄ OH-2	H	H	364	459	95	0.36
46	Et	C ₆ H ₄ OH-2	H	H	330	470	140	0.16
47	Et	C ₆ H ₄ OH-2	C(O)Me	H	315	398	83	0.23

Проанализирована зависимость величины стоксова сдвига ($\Delta\lambda$) от строения соединений. Наибольшее значение $\Delta\lambda$ имеют 1Н-бензимидазолкарбоновые кислоты 15 и 16, что связано с возможным переносом протона в возбужденном состоянии с COOH группы на N(3) атом азот для таутомера (Б):



С этим согласуется уменьшение $\Delta\lambda$ при замене группы COOH на COOMe (соединение 45), при введении 1-алкильного заместителя (соединение 4 м), «фиксирующем» таутомер А, и при ацетилировании NH_2 -группы (соединения 25 и 47) (табл.), уменьшающем основность N(3) атома азота. Высокое значение $\Delta\lambda$ для соединения 17 объясняется, вероятно, его неплоским строением в основном состоянии и увеличением копланарности при возбуждении. В 2-(2-гидроксифенил)замещенном 18 конкуренция между переносом протона с OH и COOH групп на N(3) атом азота уменьшает значение $\Delta\lambda$ по сравнению с соединением 46, в котором такое явление невозможно и высокое значение $\Delta\lambda$ обусловлено переносом протона с группы OH на N(3) атом азота.



Выводы.

1. Разработана схема синтеза **1-R-2-R¹-5-аминобензимидазол-7-** и **-7-аминобензимидазол-5-** карбоновых кислот, их N-ацильных и N-сульфонильных производных, являющихся ценными интермедиатами в синтезе потенциально биологически активных соединений.
2. Разработан метод селективного восстановления нитрогруппы в 2- и 4-алкиламино-3,5-динитробензойных кислотах сероводородом в присутствии триэтиламина, позволяющий с хорошим выходом получить замещенные о-фенилендиамины, являющиеся ключевыми соединениями в синтезе бензимидазолкарбоновых кислот.
3. Впервые показано, что образование 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинового цикла при восстановлении **N(о-нитрофенил)- α -аминокислот SnCl₂** сопровождается вступлением хлора в оположение к фрагменту NHC(O) гетероцикла.
4. Впервые установлено, что при действии **SnCl₂** на **э ф и р-4-RCH₂NH-3,5-** о бен з о й н ы х кислот наряду с восстановлением происходит замыкание бензимидазольного цикла, приводящее к эфирам **7-амино-6-хлор-2-R-**бензимидазол-5-карбоновых кислот.
5. Показано, что длинноволновое поглощение в электронном спектре замещенных нитро- и аминобензимидазолкарбоновых кислотах обусловлено переносом заряда с участием гетероцикла и нитро- или аминогруппы, а его характер определяется наличием заместителя в положении 1 и природой заместителя в положении 2 бензимидазола.
6. Установлено эффективное взаимодействие аминогруппы и гетероцикла в молекулах 5-аминобензимидазолкарбоновых кислот, приводящее к интенсивной люминесценции этих соединений. На основании величины стоковского сдвига для замещенных 5-аминобензимидазол-7-карбоновых кислот установлена конкуренция карбоксильной и гидроксильной группы 2-гидроксифенильного заместителя в положении 2 при переносе протона на N(3) атом азота гетероцикла.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Власкина А. В., Перевалов В. П. Синтез замещенных бензимидазолов на основе 2- и 4-хлор-3,5-динитробензойных кислот. // Успехи химии и химической технологии. - 2002. - Т. XVI, №2. - С. 23-24.
2. Власкина А. В., Перевалов В. П. Восстановление эфиров 2- и 4-R-амино-3,5-динитробензойных кислот двухлористым оловом. // Успехи химии и химической технологии. - 2002. - Т. XVI, №2. - С. 25-27.
3. Власкина А. В., Перевалов В. П. Новый синтез замещенных бензимидазолов восстановлением эфиров 4-алкиламино-3,5-динитробензойных кислот хлористым оловом. // ХГС.-2002.- №4.- С. 621.
4. Власкина А. В., Перевалов В. П., Артамонов Г. Л., Ужинов Б. М. Спектрально-люминесцентные свойства некоторых замещенных 2-фенилбензазолов. // РХТУ, М. - С. 4 / Рукопись депонирована в ВИНТИ от 26.11.03 №2054 - В 2003/.

Заказ № 52

Объем 1,0 п.л.

Тираж 100 экз.

Издательский центр РХТУ им. Д. И. Менделеева

№ 11017